

## 食道癌の病理組織学的所見による予後因子の評価

著者	谷山 裕亮
号	2336
発行年	2006
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/22952">http://hdl.handle.net/10097/22952</a>

氏 名（本籍）	たに 谷	やま 山	ゆう 裕	すけ 亮
学 位 の 種 類	博	士	（医	学）
学 位 記 番 号	医	博	第	2 3 3 6 号
学位授与年月日	平	成	18 年	3 月 24 日
学位授与の条件	学	位	規	則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東	北	大	学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学 位 論 文 題 目	食	道	癌の病理組織学的所見による	予後因子の評価

(主 査)

論 文 審 査 委 員	教	授	里	見	進	教	授	佐	々	木	巖
	教	授	本	郷	道	夫					

# 論文内容要旨

## 目 的

食道扁平上皮癌は消化管に発生する悪性腫瘍の中でも最も予後不良な癌の一つで、その予後因子の究明は臨床的に極めて重要である。多くの腫瘍において組織学的悪性度は病期に次ぐ予後因子として認識されており、食道扁平上皮癌も例外ではない。現在もっともよく用いられている角化の程度に基づいた世界保健機構（WHO）による食道扁平上皮癌の悪性度評価の基準は約1世紀前に作成された口唇の扁平上皮癌のための評価法を転用したものが基本となっている。しかしながら近年この基準に基づく評価結果が臨床的に予後と相関しないとの報告が多くなされており、その意義が疑問視されてきている。そこで今回の研究では臨床的に有効でかつ再現性の高い食道扁平上皮癌の組織学的悪性度評価基準を確立する為に、過去の種々の検討から悪性度を規定すると考えられる形態学的なパラメーターの解析を行うとともに、それを裏付けるバイオマーカーの発現状況などを検討した。

## 方 法

1986年から2000年の間に東北大学病院移植再建内視鏡外科（旧第2外科）において手術が施行された食道扁平上皮癌で、深達度が粘膜下層ないし固有筋層にとどまる210例を対象とした（pT1およびpT2）。放射線化学療法などの術前治療を行った症例は除外した。切除された腫瘍のヘマトキシリン-エオジン（HE）染色標本を用いて、核異型および角化の程度、浸潤形式、細胞分裂数、炎症細胞浸潤の程度をスコア化し3群に分けて評価を行った。核異型に関しては、核の大小不同、核形不整、核小体の明瞭化、クロマチンの粗造化、の4つパラメーターに細分化して評価を行った。また、目視による核異型度の評価の客観性を検証する為に、コンピューターを用いた画像解析によって核所見の各パラメーターを数値化し、目視による評価結果との相関を検討した。さらに、角化の程度による腫瘍の分化度の評価の客観性と意義を確認するために、扁平上皮の分化の指標と考えられている14-3-3 $\sigma$ の発現を免疫組織化学的に検討した。また食道扁平上皮癌の悪性度との関連が報告されているcyclinD1、Ki-67およびp53の発現についてもあわせて検討を行った。

## 結 果

腫瘍における角化の程度と14-3-3 $\sigma$ の発現との間には相関が認められたが、いずれも予後との相関は全く認められなかった。腫瘍への炎症細胞浸潤と予後の間にはある程度の相関傾向がみられたが、統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.0830$ ）。腫瘍の浸潤様式については単変量解

析では予後との相関が認められたが ( $p=0.0088$ ), 深達度を含む多変量解析では有意な相関関係は認められなかった。細胞分裂数および Ki-67 に対する免疫組織化学によって評価した分裂活性と予後の間に相関は認められなかった。核異型を規定するパラメータの中では, 特に核の大小不同および核小体の明瞭化が予後と有意に相関を示したが ( $p=0.0110, 0.0340$ ), 多変量解析では核小体の明瞭化が独立した予後因子となることが認められた ( $p=0.0433$ )。画像解析によって数値化した核の大小不同, 核小体の明瞭化および核形不整の程度と目視による評価の結果は全てにおいて強い相関関係を示しており ( $p<0.0001$ ), 目視による評価は極めて正当であり客観性があるものと結論された。単変量解析ではこれら数値化した核大小不同, 核小体明瞭化の程度が予後と相関することが示された ( $p=0.0011, p<0.0001$ )。更に深達度およびリンパ節転移を含む多量解析では核小体の明瞭化が独立した予後因子であることが確認された ( $p=0.0062$ )。核小体の明瞭化と Ki-67, p53, cyclinD1, 14-3-3 $\sigma$  の発現状況の間には相関はみられなかった。また明瞭化した核小体の生物学的意義を更に検討する目的で電子顕微鏡を用いた観察を行ったところ, rDNA (ribosomal DNA) による構造が増幅していることが確認された。

## 結 論

食道扁平上皮癌において現在広く使用されている角化の程度に基づく食道扁平上皮癌の悪性度評価法は臨床的意義が低いことが示唆された。これに対して核小体の明瞭化の程度に基づく悪性度評価は患者の転帰を推測する上で有効であり, HE 染色標本を用いた簡便な病理組織形態的評価方法でありながら, コンピュータを用いた画像解析に匹敵する高い再現性を有することが示された。

## 審査結果の要旨

食道扁平上皮癌は消化管に発生する悪性腫瘍の中でも最も予後不良な癌の一つで、その予後因子の究明は臨床的に極めて重要である。多くの腫瘍において組織学的悪性度は病期に次ぐ予後因子として認識されており、食道扁平上皮癌も例外ではない。現在もっともよく用いられている世界保健機構（WHO）における食道扁平上皮癌の悪性度評価は角化の程度に基づいた組織学的評価が基本となっている。しかし近年この基準に基づく評価結果が予後と相関しないとの報告が多くなされており、その意義が疑問視されてきている。そこで今回の研究では臨床的に有効でかつ再現性の高い食道扁平上皮癌の組織学的悪性度評価基準を確立する為に、過去の種々の検討から悪性度を規定すると考えられる形態学的なパラメーターの解析を行うとともに、それを裏付けるバイオマーカーの発現状況を検討した。

切除された腫瘍のヘマトキシリン-エオジン（HE）染色標本を用いて、核異型および角化の程度、浸潤形式、細胞分裂数、腫瘍内リンパ球浸潤の程度をスコア化し3群に分けて評価を行った。核異型に関しては、核の大小不同、核形不整、核小体の明瞭化の有無、クロマチンの粗造化の程度、の4つパラメーターに細分化して評価した。また目視による核異型度の評価の客観性を検証する為に、コンピューターを用いた画像解析によって核所見の各パラメーターを数値化し、目視による評価結果との相関を検討した。さらに角化の程度による腫瘍の分化度の評価の客観性と意義を確認するために、扁平上皮の分化の指標と考えられている14-3-3 $\sigma$ の発現を免疫組織化学的に検討した。また食道扁平上皮癌の悪性度との関連が報告されているcyclinD1, Ki-67およびp53の発現についてもあわせて検討を行った。

腫瘍における角化の程度と14-3-3 $\sigma$ の発現との間には相関が認められたが、いずれも予後との相関は認められなかった。腫瘍の浸潤様式については単変量解析では予後との相関が認められたが、深達度を含む多変量解析では有意な相関関係は認められなかった。細胞分裂数およびKi-67に対する免疫組織化学によって評価した分裂活性と予後の間に相関は認められなかった。核異型を規定するパラメータの中では、特に核の大小不同および核小体の明瞭化が予後と有意に相関を示したが、多変量解析では核小体の明瞭化が独立した予後因子となることが認められた。画像解析によって数値化した核の大小不同、核小体の明瞭化および核形不整の程度と目視による評価の結果はよく相関しており、目視による評価は極めて正当であり客観性があるものと結論された。単変量解析ではこれら数値化した核大小不同、核小体明瞭化の程度が予後と相関することが示され、更に深達度およびリンパ節転移を含む多変量解析では核小体の明瞭化が独立した予後因子であることが確認された。核小体の明瞭化とKi-67, p53, cyclinD1の発現状況の間には相関はみられなかった。また明瞭化した核小体の生物学的意義を更に検討する目的で電子顕微鏡を用いた観察を行ったところ、rDNA（ribosomal DNA）による構造が増幅していることが確認された。

本研究により現在広く使用されている角化の程度に基づく食道扁平上皮癌の悪性度評価法は臨床的意義が低いことが示唆された。これに対して核小体の明瞭化に基づく悪性度評価は患者の転帰を推測する上で有効であり高い再現性を有することが示された。核異型に注目した食道扁平上皮癌の病理組織学的評価は過去に報告がなくまたその評価手法は極めて独創的である。新たな食道扁平上皮癌における病理組織学的悪性度評価の可能性も見出され、本研究は学位に十分に値するものと考えられる。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。